

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 28 日 第 24 卷 第 6 期 (Volume 24 Number 6)



6/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 827 胶质细胞源性神经营养因子在肠道炎性疾病中作用的研究进展

吴志平, 张德奎

- 833 超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗研究的新进展

沈妍华, 刘爱群

基础研究

- 842 蓝莓对非酒精性脂肪性肝病大鼠Bcl-2、Bax表达的影响

禹萍, 任婷婷, 程明亮, 赵旦博

- 851 丁酸钠在大鼠肠缺血/再灌注小肠损伤中的作用

唐富波, 张文华, 李雨梦, 胡森, 白晓东

- 858 叶黄素介导Nrf-2/ARE信号途径抑制人结肠癌HT29细胞增殖的作用机制

刘志方, 吴凤秀, 王丽平, 王明臣, 付蕾

临床研究

- 866 miR-409-3b通过下调表皮生长因子蛋白7抑制胃癌侵袭和转移的分子机制

计钰亮, 朱建华, 杨君寅

文献综述

- 873 非生物型人工肝治疗重型肝炎的常见问题及护理对策

罗玲, 张运芝, 袁春兰, 蒋祖利

- 879 胆石症诊疗的荟萃分析进展

邹怡新, 余德才

- 886 功能性消化不良平滑肌舒缩障碍中G蛋白偶联信号转导机制的研究进展

尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 陈婷, 吕林, 马祥雪, 田亚欣

- 894 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展

张夏璐, 李冶夫, 周平

- 902 粪便标志物在炎症性肠病中的应用进展

朱秀丽, 王巧民

研究快报

- 909 去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪肝大鼠肝组织的表达

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 梁传栋

- 915 利用微阵列芯片技术探究基因
- $FOXQ1$
- 与大肠癌的关系

郑极, 唐慧, 白璇, 岳柯琳, 郭强

临床经验

- 923 放疗在 I E/II E期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤中的预后价值评价

张廷友, 牛绍青, 张玉晶

- 928 miR-638在胃癌中的表达及其临床意义

黄诗良, 叶桦, 唐有为, 邬丽娜, 郭雯莹, 沈晓伶, 董显文, 张谢

- 933 肝硬化门静脉高压患者B超与胃镜特点相关性分析76例

马琳, 梁陶媛, 张晓

- 938 血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的系统评价

郭皓, 吴利娟, 金哲, 李小珍, 金建军

- 947 胃液回输对住院ICU患者肠内营养支持效果的影响

王红玉, 晏东波, 刘威威, 段美玲

- 952 广西基层医生功能性胃肠病知识的知晓情况

何宛蓉, 张法灿, 梁列新, 吴柏瑶, 李任富

- 957 结肠息肉临床病理特点分析313例

何洁瑶, 胡以恒, 胡梦成, 洪嘉雯, 张军

- 962 粪便中钙卫蛋白水平对溃疡性结肠炎患者疾病严重程度和复发的评估价值

林松挺

- 967 细致化护理在老年消化系统肿瘤护理中的应用

夏华琴, 章建芳, 沈彩芳

- 972 微创外科疾病谱规律

刘成远, 张豫峰

- 978 国内外肛瘘诊疗现状的对比与启示

陈豪, 冷强, 金黑鹰, 章蓓

病例报告

- 983 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤1例

谢俏, 魏晟, 董丽凤, 蔡辉

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 841 《世界华人消化杂志》栏目设置
850 《世界华人消化杂志》参考文献要求
865 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
872 《世界华人消化杂志》修回稿须知
885 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
951 《世界华人消化杂志》正文要求
971 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
982 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 张德奎, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院消化二科. 现任消化二科与食道胃病亚科主任、科技处副处长等多项职务, 为甘肃省卫生厅领军人才, 国家自然科学基金函评专家, 科技部专家库专家. 主要研究方向为肠神经系统在炎症性肠病中作用及机制、消化系统肿瘤侵袭转移的分子机制及消化疾病微创治疗. 其中, 对肠神经系统与炎症性肠病关系的研究在国内处于领先地位, 集中在肠神经胶质细胞(EGC)对肠黏膜屏障作用, EGC对UC相关结肠癌作用, EGC中GDNF自分泌环路作用等研究. 现为《中国现代医学杂志》等国内多种期刊的编委及审稿专家. 主持国家及省自然科学基金面上项目共4项, 省卫生行业基金1项, 参与国家科技惠民项目1项, 共计课题10余项, 在*J path*等国内外刊物发表文章40余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏;
形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 6 February 28, 2016

EDITORIAL

- 827 Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in intestinal inflammatory diseases
Wu ZP, Zhang DK
- 833 Endoscopic ultrasonography in interventional diagnosis and treatment of digestive diseases
Shen YH, Liu AQ

BASIC RESEARCH

- 842 Effect of blueberry on expression of Bcl-2 and Bax in non-alcoholic fatty liver disease in mice
Yu P, Ren TT, Cheng ML, Zhao DB
- 851 Effect of sodium butyrate on small intestinal injury following intestinal ischemia-reperfusion in rats
Tang FB, Zhang WH, Li YM, Hu S, Bai XD
- 858 Lutein suppresses cell proliferation in human colon cancer cell line HT29 via Nrf-2/ARE signal transduction pathway
Liu ZF, Wu FX, Wang LP, Wang MC, Fu L

CLINICAL RESEARCH

- 866 miR-409-3b inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by downregulating EGFL7 protein expression
Ji YL, Zhu JH, Yang JY

REVIEW

- 873 Non-bioartificial liver support system for treating patients with severe hepatitis: Common problems and nursing countermeasures
Luo L, Zhang YZ, Yuan CL, Jiang ZL
- 879 Diagnosis and treatment of cholelithiasis: A review based on meta-analyses
Zou YX, Yu DC
- 886 G protein coupled signal transduction mechanisms in malfunction of smooth muscle relaxation and contraction in functional dyspepsia
Yin XL, Tang XD, Wang FY, Chen T, Lv L, Ma XX, Tian YX
- 894 Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and their treatment strategies
Zhang XL, Li YF, Zhou P
- 902 Application of fecal markers in inflammatory bowel disease
Zhu XL, Wang QM

RAPID COMMUNICATION

- 909 Expression of α -adrenergic receptor (AR), β_1 -AR and β_2 -AR in liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease rats
Liu N, Mu H, Zheng JM, Liang CD
- 915 Exploring relationship between *FOXQ1* gene and colorectal cancer using microarray technology
Zheng J, Tang H, Bai X, Yue KL, Guo Q

CLINICAL PRACTICE

- 923 Effect of radiotherapy on prognosis of stage I E/II E gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
Zhang TY, Niu SQ, Zhang YJ
- 928 Clinical significance of expression of miR-638 in gastric carcinoma
Huang SL, Ye H, Tang YW, Wu LN, Guo WY, Shen XL, Dong XW, Zhang X
- 933 Correlations between ultrasonographic and gastroscopic findings of portal hypertension in patients with liver cirrhosis
Ma L, Liang TY, Zhang X
- 938 Vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan for treating cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema: A systemic review
Guo H, Wu LJ, Jin Z, Li XZ, Jin JJ
- 947 Influence of gastric fluid reinfusion on enteral nutrition support in intensive care unit patients
Wang HY, Yan DB, Liu WW, Duan ML
- 952 Awareness of functional gastrointestinal disorders among primary hospital doctors in Guangxi
He WR, Zhang FC, Liang LX, Wu BY, Li RF
- 957 Clinical and pathologic features of colorectal polyps: Analysis of 313 cases
He JY, Hu YH, Hu MC, Hong JW, Zhang J
- 962 Role of fecal calprotectin in evaluation of disease activity and recurrence of ulcerative colitis
Lin ST
- 967 Application of meticulous nursing care in elderly patients with gastrointestinal tumors
Xia HQ, Zhang JF, Shen CF
- 972 Spectrum of diseases encountered in minimally invasive surgery department
Liu CY, Zhang YF
- 978 Current situation of diagnosis and treatment of anal fistula: Comparison between China and other countries
Chen H, Leng Q, Jin HY, Zhang B

CASE REPORT

- 983 Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A case report
Xie Q, Wei S, Dong LF, Cai H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 6 February 28, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Kui Zhang, Professor, Chief Physician, Second Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的系统评价

郭皓, 吴利娟, 金哲, 李小珍, 金建军

背景资料

肝硬化是各种慢性肝病发展的晚期阶段, 在其失代偿期最常伴发低钠血症和肝性水肿, 传统的限钠限水、利尿剂及腹腔穿刺术等对腹水的治疗(尤其是顽固性腹水)存在争议, 托伐普坦为新型非肽类选择性精氨酸血管加压素V2受体拮抗剂, 为肝硬化并低钠血症和肝性水肿的治疗提供新选择。

郭皓, 吴利娟, 金哲, 李小珍, 金建军, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院消化内科 河南省洛阳市 471003

郭皓, 医师, 主要从事消化系统疾病的诊治。

作者贡献分布: 此课题由郭皓设计; 研究过程由郭皓、吴利娟、金哲及李小珍操作完成; 数据分析由郭皓与李小珍完成; 本论文写作由郭皓与金建军完成。

通讯作者: 金建军, 教授, 471003, 河南省洛阳市景华路24号, 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院消化内科。jjj0379@163.com

收稿日期: 2015-12-18
 修回日期: 2016-01-10
 接受日期: 2016-01-19
 在线出版日期: 2016-02-28

Vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan for treating cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema: A systemic review

Hao Guo, Li-Juan Wu, Zhe Jin, Xiao-Zhen Li, Jian-Jun Jin

Hao Guo, Li-Juan Wu, Zhe Jin, Xiao-Zhen Li, Jian-Jun Jin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Correspondence to: Jian-Jun Jin, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of He'nan University of Science and Technology, 24 Jinghua Road, Luoyang 471003, He'nan Province, China. jjj0379@163.com

Received: 2015-12-18
 Revised: 2016-01-10

Accepted: 2016-01-19

Published online: 2016-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan in treating cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) about tolvaptan in treating cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema were searched from the following databases: Embase, PubMed, Medline, Cochrane Library, Google Scholar, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP and Wanfang Database. The related research data were extracted, and RevMan5.3 was used for systemic review and meta-analysis.

RESULTS: Eight RCTs including 725 patients met the inclusion criteria. Meta-analysis showed that compared with placebo, tolvaptan could significantly increase serum sodium concentration [weighted mean difference (WMD) = 7.36 mmol/L, 95%CI: 4.15-10.57, $P < 0.001$] and 24-h urine volume (WMD = 1060.98 mL/24 h, 95%CI: 529.43-1592.52, $P < 0.001$), and reduce the body weight and abdominal circumference (body weight: WMD = -1.14 kg, 95%CI: -1.34--0.94, $P < 0.001$; abdominal circumference: WMD = -2.18 cm, 95%CI: -3.02--1.34, $P < 0.001$). The effects of tolvaptan on serum potassium, serum creatinine, heart rate, systolic pressure and diastolic pressure were not statistically different from those of

同行评议者

金博, 主任医师, 中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

the placebo ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions were not statistically different between the tolvaptan and placebo groups ($RR = 1.43$, 95%CI: 0.73-2.80, $P = 0.300$).

CONCLUSION: Tolvaptan could provide a new drug option for cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tolvaptan; Cirrhosis; Hyponatremia; Hepatic edema; Systemic review

Guo H, Wu LJ, Jin Z, Li XZ, Jin JJ. Vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan for treating cirrhosis patients with hyponatremia and hepatic edema: A systemic review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(6): 938-946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i6.938>

摘要

目的: 评价托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的有效性及安全性。

方法: 检索Embase、PubMed、Medline、Cochrane Library、Google Scholar、中国知网、维普、万方关于托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的随机对照试验(RCT), 提取相关研究数据, 使用RevMan5.3版软件进行系统评价和Meta分析。

结果: 8项随机对照试验共725例患者符合纳入标准。Meta分析结果显示与安慰剂相比, 托伐普坦能显著升高血清钠浓度[加权均数差(weighted mean difference, WMD) = 7.36 mmol/L, 95%CI: 4.15-10.57, $P < 0.001$], 显著增加24 h尿量(WMD = 1060.98 mL/24 h, 95%CI: 529.43-1592.52, $P < 0.001$), 降低体质量及腹围(体质量: WMD = -1.14 kg, 95%CI: -1.34--0.94, $P < 0.001$; 腹围: WMD = -2.18 cm, 95%CI: -3.02--1.34, $P < 0.001$)。托伐普坦与安慰剂相比对血清钾浓度、血清肌酐、心率、收缩压、舒张压的影响无差异($P > 0.05$)。在不良反应发生率上, 托伐普坦与安慰剂相比无统计学差异($RR = 1.43$, 95%CI: 0.73-2.80, $P = 0.300$)。

结论: 对于肝硬化并低钠血症和肝性水肿患者, 托伐普坦能够在短期内提升血清钠浓度, 增加尿量, 减轻水肿, 且不增加不良反应, 是肝硬化并低钠血症和肝性水肿治疗有

价值的新药物。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 托伐普坦; 肝硬化; 低钠血症; 肝性水肿; 系统评价

核心提示: 对于肝硬化并低钠血症和肝性水肿患者, 托伐普坦能够在短期内提升血清钠浓度, 增加尿量, 减轻水肿, 且不增加不良反应, 是肝硬化并低钠血症和肝性水肿治疗有价值的新药物。

郭皓, 吴利娟, 金哲, 李小红, 金建军. 血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的系统评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(6): 938-946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i6.938>

0 引言

肝硬化是各种慢性肝病发展的晚期阶段, 以肝功能减退和门静脉高压为主要临床表现, 在其失代偿期最常伴发低钠血症和肝性水肿(主要表现为腹水)^[1]。有资料显示在确诊为肝硬化10年内, 50%的患者出现腹水, 而腹水患者中并发低钠血症的比例高达50%-60%^[2]。目前针对性腹水的常规治疗措施主要包括限钠限水、利尿剂及腹腔穿刺术等, 但临床实践中, 上述措施会诱发或加重低钠血症、肝肾综合征、腹腔穿刺放液诱发的心功能不全和肝性脑病等并发症^[3]。

研究^[1]证实肝硬化患者门静脉压力增高, 进而血流动力学的改变导致精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)的分泌增加引起腹水及肝性水肿的形成以及稀释性低钠血症。托伐普坦是新型非肽类选择性精氨酸血管加压素V2受体拮抗剂, 与肾集合管上的V2受体结合并阻断其活性, 增加尿液中不含电解质的游离水排泄^[4], 从而用于治疗由于肝硬化、心力衰竭、抗利尿激素分泌失调综合征所导致的高容量性和正常容量性低钠血症。然而, 自其临床应用以来, 其对临床疗效、生存率、预后仍不确定, 以及存在口渴、口干、血钠纠正过度等不良反应。本文通过系统评价和Meta分析的方法对托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的疗效及不良反应进行客观评价, 为其应用提供临床证据。

■ 研究背景

托伐普坦为新型非肽类选择性精氨酸血管加压素V2受体拮抗剂在肝硬化并低钠血症和肝性水肿的治疗上受到越来越多的关注, 但是其安全性、长期疗效、经济效益比仍需进一步研究。

■ 相关报道

已有相关研究就血管加压素V2受体拮抗剂这一类药物对肝硬化并低钠血症和肝性水肿的治疗方面进行了临床研究和Meta分析, 本文以托伐普坦为研究对象, 回顾了托伐普坦治疗肝硬化腹水和低钠血症的随机对照研究, 并对数据进行了Meta分析, 对于临床有较好的指导意义。

1 材料和方法

1.1 材料 入选标准: (1)研究设计: 随机对照试验; (2)研究对象: 所有患者为依据肝硬化相关指南及防治方案确诊的病例, 肝功能分级标准采用Child-Pugh分级, 并伴有低钠血症、腹水、下肢水肿等肝性水肿; (3)试验干预: 托伐普坦; (4)对照干预: 安慰剂; (5)结局测量指标: 主要结局指标: 血清钠浓度、24 h尿量、体质量变化; 次要结局指标: 腹围、血清钾浓度、血清肌酐、心率、血压、不良反应; (6)语种为中文和英文。排除标准: (1)半随机或非随机对照试验; (2)重复发表的研究; (3)未提供结局指标或数据不完整; (4)文献综述; (5)会议论文。

1.2 方法

1.2.1 在线检索英文数据库: Embase、PubMed、Medline、Cochrane Library、Google Scholar, 中文数据库: 中国知网、维普、万方, 检索相关临床研究试验以及相关研究的参考文献。检索范围自建库至2015-06-01的所有相关文献。在不同的数据库进行检索时, 针对各个数据库的特点制定相应的检索策略及检索式, 英文检索词为: “tolvaptan”、“cirrhosis”、“hyponatraemia”、“hepatic edema”、“ascites”; 中文检索词为: “托伐普坦”、“肝硬化”、“低钠血症”、“肝性水肿”、“腹水”。

1.2.2 数据提取: 由2名作者独立根据提前制定的纳入标准及排除标准对文献进行筛选, 观点不一致时与第3名作者进行协商决定。完成文献筛选后, 对最终纳入的研究进行信息提取, 项目包括作者、发表年份、地区、样本量、基线情况、试验设计、干预和对照措施、药物剂量、给药方式、疗程、相关结局指标等。

1.2.3 文献质量评价: 由2名作者采用Cochrane协作网推荐的偏倚风险评估工具独立对最终纳入的研究进行质量评价, 观点不一致时与第3名作者进行协商决定。包括6个方面: (1)随机分配方法(如随机数字表、计算机产生随机数字、抛硬币或抽签等方法); (2)分配方案隐藏(如中心随机、按顺序编码、密封、不透光的信封等); (3)盲法(具体盲法, 以及对患者、主要研究人员、结果测量者采用盲法等); (4)结果数据的完整性(有无数据缺失, 其产生原因以及是否影响结果分析); (5)选择性报告研究结果(研究方案以及制订的结局指标是否均有报告);

(6)其他偏倚来源(明显基线不平衡、提前终止研究等)。针对每一项研究结果, 对上述6条作出“低风险”、“高风险”和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3版软件对所提取的数据进行统计学分析。对于连续性变量即计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为效应指标, 二分类变量即计数资料采用相对危险度(risk ratio, RR)作为效应指标, 两者均以95%CI表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。在进行数据合并之前, 考虑到各研究的固有异质性, 采用 I^2 评价研究间的异质性, 当 $I^2 \leq 50\%$ 时, 异质性较小, 采用固定效应模型进行统计分析; 当 $I^2 > 50\%$ 时, 异质性较大, 采用随机效应模型进行统计分析。

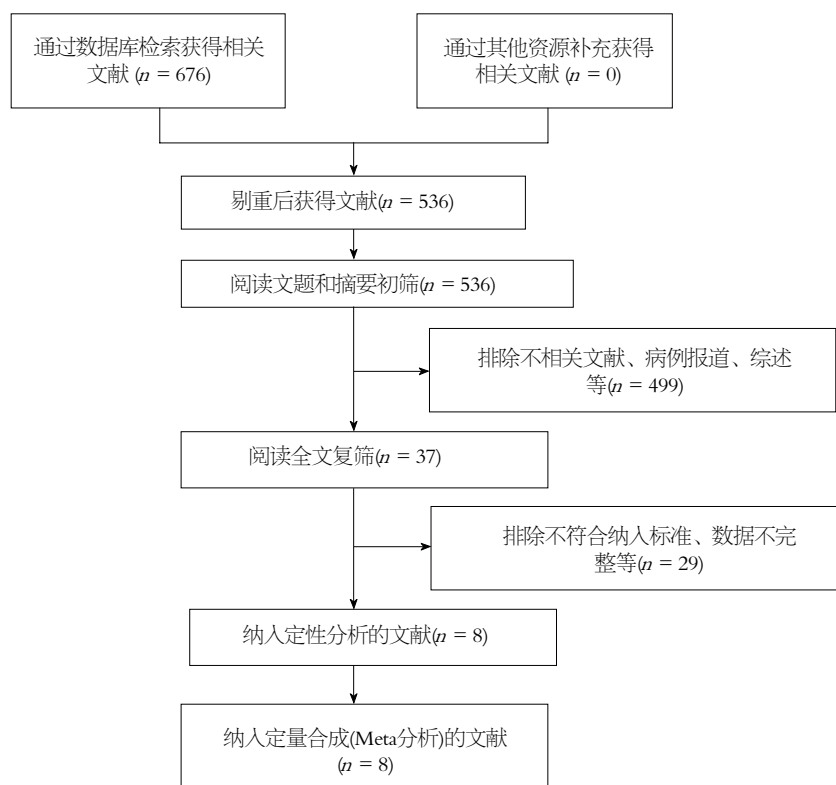
2 结果

2.1 文献检索结果 依据制定的检索策略及检索式初步检索到相关文献676篇, 经去重、阅读题目及摘要初筛后排除不相关文献639篇, 再根据纳入以及排除标准仔细阅读全文复筛后剔除29篇, 最终纳入8篇文献^[5-12], 具体流程如图1。

2.2 纳入研究特点 所有的研究均为随机对照试验, 以中国和日本为主, 大多数研究旨在评估肝硬化患者低钠血症和肝性水肿的变化情况。725例肝硬化患者, 其中试验组400例, 对照组325例符合纳入标准, 两组基线资料具有可比性, 年龄范围31-81岁, 男女比例7:3。所有患者均依据肝硬化相关指南及防治方案确诊, 并伴有低钠血症、腹水、下肢水肿等肝性水肿。托伐普坦均以口服方式服用, 剂量从7.5-60.0 mg不等, 疗程从7-37 d(表1)。

2.3 纳入研究偏倚控制 所有纳入研究均提到随机, 其中3项给出随机分配方法^[10-12], 2项给出分配隐藏方案^[10,11]。4项研究为双盲^[8,10-12], 其中3项报道具体盲法^[10-12]。从纳入研究的试验设计和结果看, 所有研究结果数据完整, 并无选择性报告研究结果, 但由于观察项目及测量方法差异, 各研究间仍有所不同。对于其他偏倚, 各项研究均未提及(表2)。

2.4 主要结局指标 共有6项研究对两组患者血清钠浓度较基线状况的变化进行了评价, 以血清钠浓度 < 120 mmol/L为标准分为轻、中度低钠血症和重度低钠血症两个亚组, 结果显



应用要点

托伐普坦能够在短期内提升肝硬化并低钠血症和肝性水肿患者血清钠浓度, 增加尿量, 减轻肝性水肿, 且不增加不良反应, 为肝硬化并低钠血症和肝性水肿的治疗提供新选择。

图1 文献筛选流程级结果。

表1 纳入临床研究的基本特点

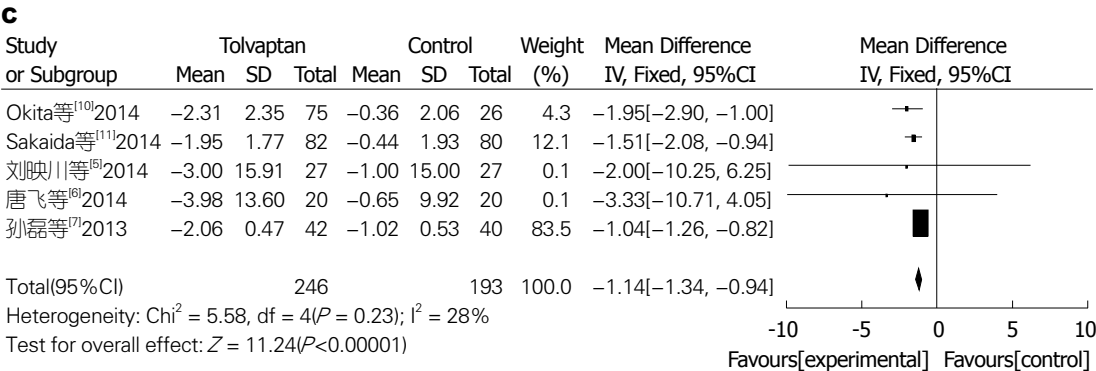
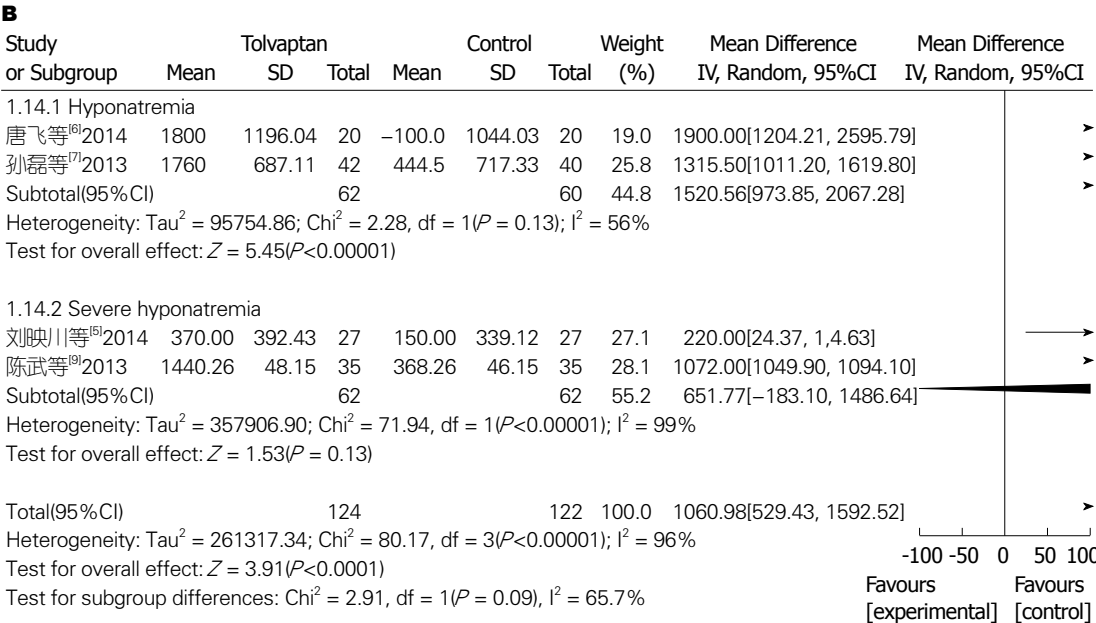
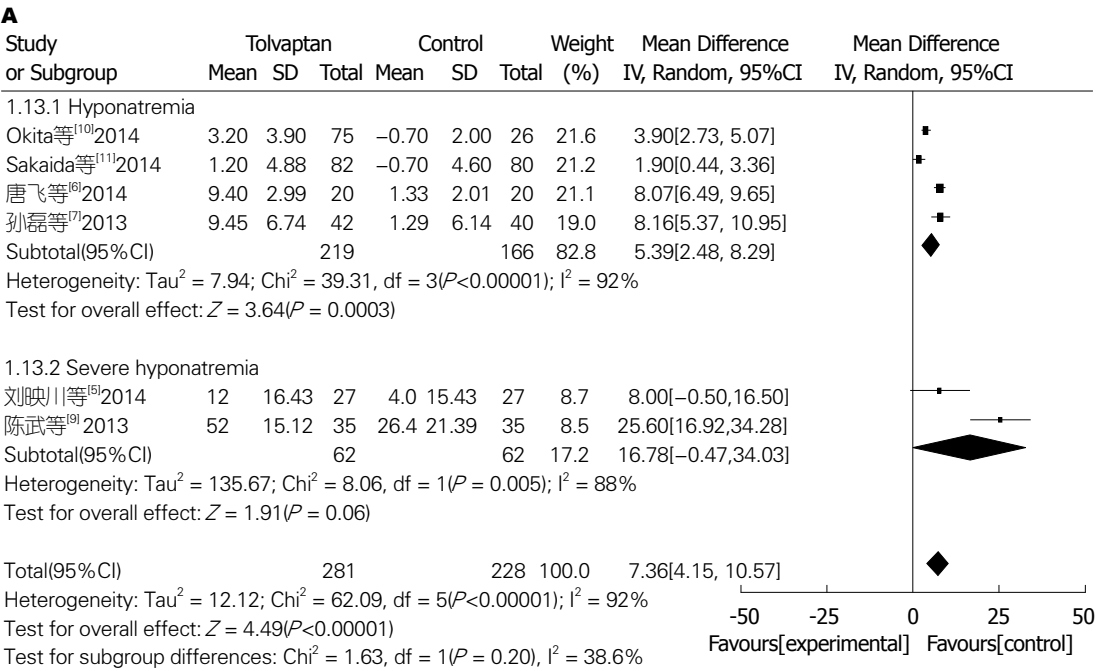
| 纳入研究 | 药物 | 剂量(mg/d) | n | 疗程(d) | 年龄(岁) | 性别(男/女) |
|--------------------------------|-----------|----------|----|-------|-------------|---------|
| 刘映川等 ^[5] 2014 | 托伐普坦 | 15-30 | 27 | 10 | 52.3 ± 7.4 | 18/9 |
| | 安慰剂 | | 27 | 10 | 51.7 ± 6.9 | 不详 |
| 唐飞等 ^[6] 2014 | 托伐普坦 | 15-60 | 20 | 7 | 32-65 | 32/8 |
| | 安慰剂 | | 20 | 7 | 32-65 | |
| 孙磊等 ^[7] 2013 | 托伐普坦 | 15-60 | 42 | 7 | 47.2 ± 19.5 | 47/35 |
| | 安慰剂 | | 40 | 7 | 52.1 ± 20.1 | |
| 阚晓等 ^[8] 2013 | 托伐普坦 | 15-30 | 56 | 7 | 47.2 ± 5.9 | 65/31 |
| | 安慰剂 | | 40 | 7 | 47.9 ± 5.4 | |
| 陈武等 ^[9] 2013 | 托伐普坦 | 15.0 | 35 | 5 | 不详 | 不详 |
| | 安慰剂 | | 35 | 5 | 不详 | |
| Okita等 ^[10] 2014 | Tolvaptan | 7.5 | 25 | 24 | 64 ± 10 | 71/30 |
| | | 15.0 | 25 | 24 | | |
| | | 30.0 | 25 | 24 | | |
| Sakaida等 ^[11] 2014 | Placebo | | 26 | 24 | 65 ± 9 | 101/61 |
| | Tolvaptan | 7.5 | 82 | 7 | 31-80 | |
| | Placebo | | 80 | 7 | 46-78 | |
| Cárdenas等 ^[12] 2012 | Tolvaptan | 15-60 | 63 | 37 | 52 ± 8 | 88/32 |
| | Placebo | | 57 | 37 | 55 ± 9 | |

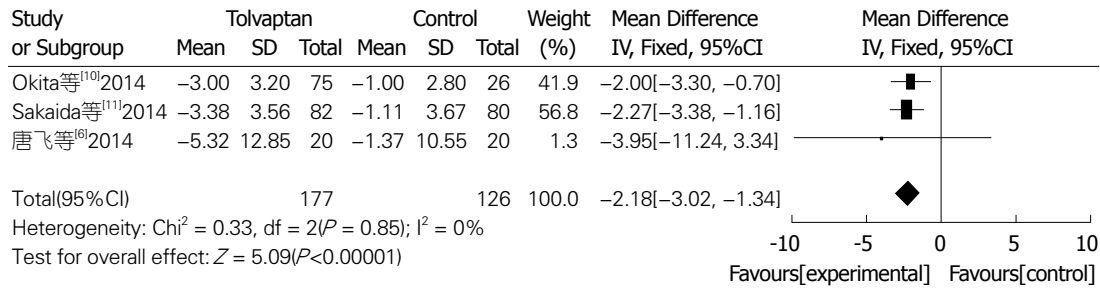
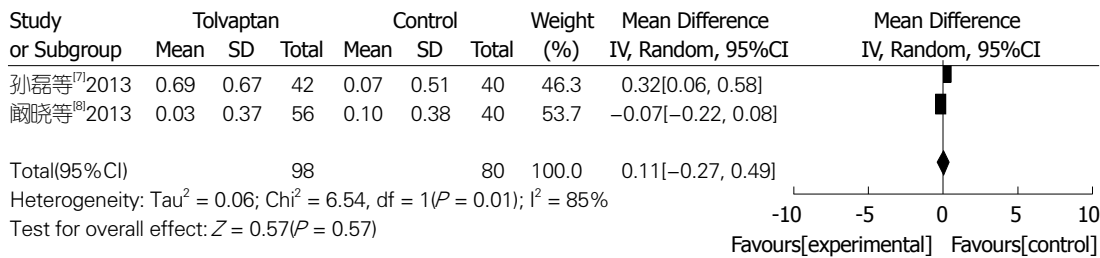
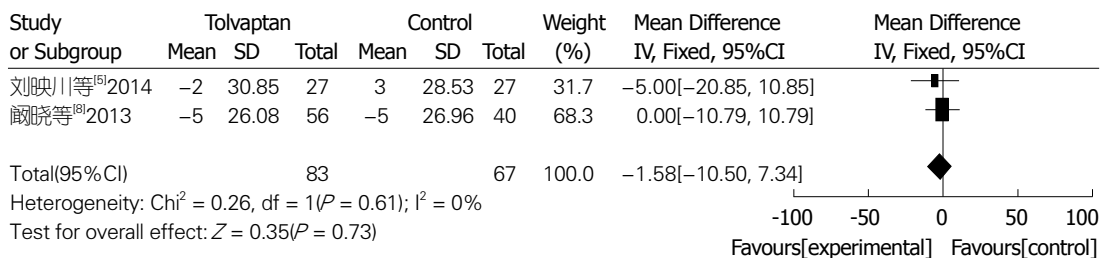
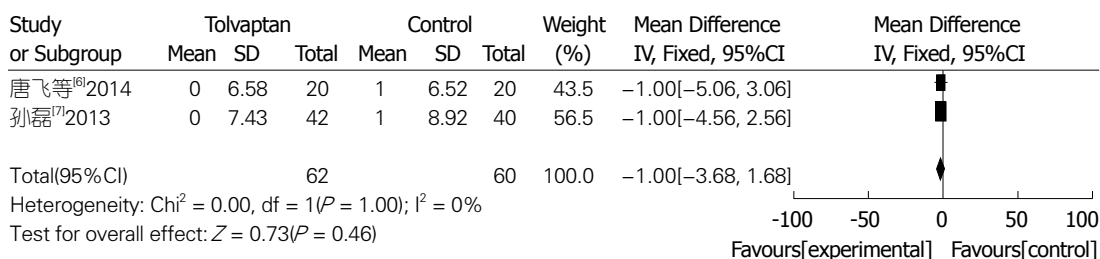
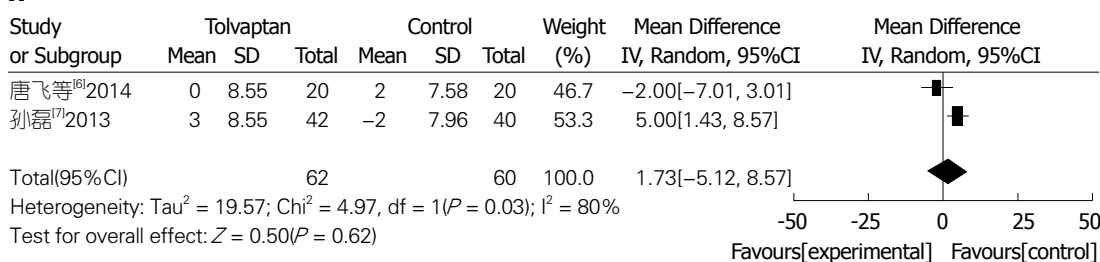
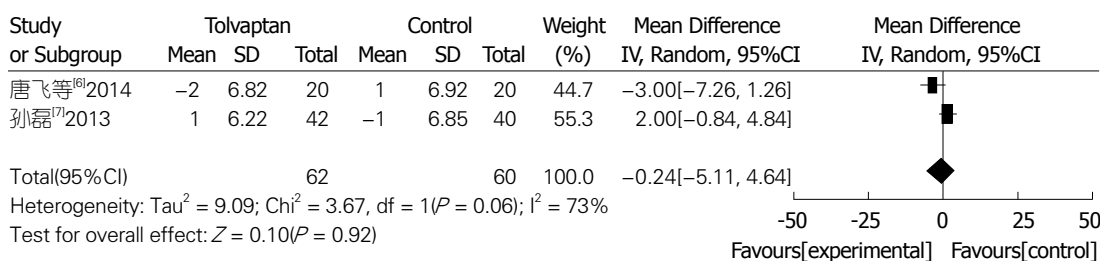
示: 托伐坦组患者血清钠浓度升高幅度明显大于安慰剂组(WMD = 7.36 mmol/L, 95%CI: 4.15-10.57, $P < 0.001$, $I^2 = 92\%$, Random effect), 具有统计学意义(图2A)。

共有4项研究对两组患者24 h尿量较基线状况的变化进行了评价, 以血清钠浓度 <120 mmol/L为标准分为轻、中度低钠血症和重度低钠血症两个亚组, 结果显示: 托伐普坦组患者24 h尿量

同行评价

托伐普坦治疗肝硬化腹水是近年来肝硬化顽固性腹水药物治疗的新进展之一。本文回顾了托伐普坦治疗肝硬化腹水和低钠血症的随机对照研究，并对数据进行了Meta分析，对于临床有较好的指导意义。



D**E****F****G****H****I**

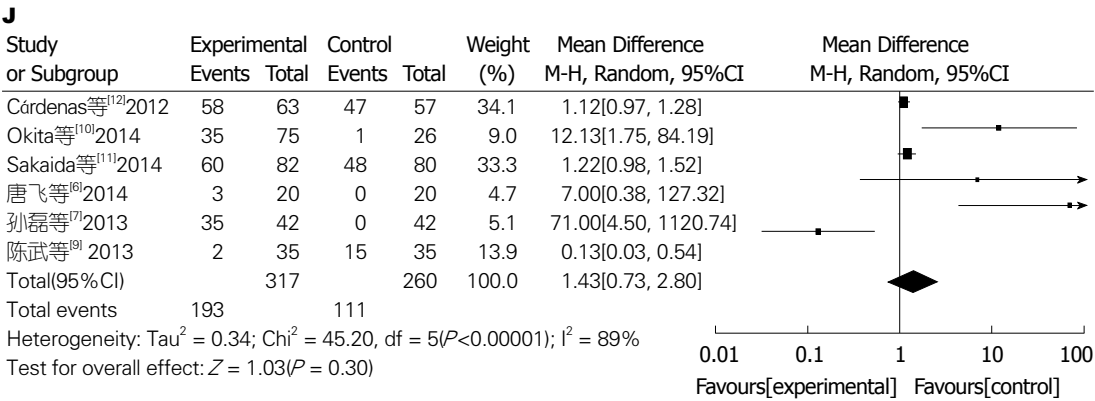


图 2 托伐普坦与安慰剂对比. A: 对血清钠的影响; B: 对尿量的影响; C: 对体质量的影响; D: 对腹围的影响; E: 对血清钾的影响; F: 血清肌酐的影响; G: 对心率的影响; H: 对收缩压的影响; I: 对舒张压的影响; J: 不良反应发生情况对比.

表 2 Cochrane协作网偏倚风险评价标准

| 纳入研究 | 随机分配方法 | 分配方案隐藏 | 盲法 | 结果数据的完整性 | 选择性报告研究结果 | 其他偏倚来源 |
|--------------------------------|--------|--------|-----|----------|-----------|--------|
| 刘映川等 ^[5] 2014 | 高风险 | 不清楚 | 不清楚 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |
| 唐飞等 ^[6] 2014 | 高风险 | 不清楚 | 不清楚 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |
| 孙磊等 ^[7] 2013 | 高风险 | 不清楚 | 不清楚 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |
| 阚晓等 ^[8] 2013 | 高风险 | 不清楚 | 高风险 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |
| 陈武等 ^[9] 2013 | 高风险 | 不清楚 | 不清楚 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |
| Okita等 ^[10] 2014 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |
| Sakaida等 ^[11] 2014 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |
| Cárdenas等 ^[12] 2012 | 低风险 | 高风险 | 低风险 | 低风险 | 低风险 | 不清楚 |

较安慰剂组明显增加(WMD = 1060.98 mL/24 h, 95%CI: 529.43-1592.52, $P < 0.001$, $I^2 = 96\%$, Random effect), 具有统计学意义(图2B).

共有5项研究对两组患者体质量较基线状况的变化进行了评价, 结果显示: 托伐普坦组患者体质量减少量大于安慰剂组(WMD = -1.14 kg, 95%CI: -1.34--0.94, $P < 0.001$, $I^2 = 28\%$, Fixed effect), 具有统计学意义(图2C).

2.5 次要结局指标 共有3项研究对两组患者腹围较基线状况的变化进行了评价, 结果显示: 托伐普坦组患者腹围周径较安慰剂组明显减少(WMD = -2.18 cm, 95%CI: -3.02--1.34, $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$, Fixed effect), 具有统计学意义(图2D).

2项研究对两组患者血清钾浓度较基线状况的变化进行了评价, 结果显示: 托伐普坦组患者血清钾浓度变化情况与安慰剂组相比无差别(WMD = 0.11 mmol/L, 95%CI: -0.27-0.49, $P = 0.570$, $I^2 = 85\%$, Random effect, 图2E).

2项研究对两组患者血清肌酐较基线状况的变化进行了评价, 结果显示: 托伐普坦组患

者血清肌酐变化情况与安慰剂组相比无差别(WMD = -1.58 $\mu\text{mol/L}$, 95%CI: -10.50-7.34, $P = 0.730$, $I^2 = 0\%$, Fixed effect, 图2F).

2项研究对两组患者心率较基线状况的变化进行了评价, 结果显示: 托伐普坦组患者心率变化情况与安慰剂组相比无差别(WMD = -1.00次/min, 95%CI: -3.68-1.68, $P = 0.460$, $I^2 = 0\%$, Fixed effect, 图2G).

2项研究对两组患者血压较基线状况的变化进行了评价, 结果显示: 托伐普坦组患者血压(收缩压、舒张压)变化情况与安慰剂组相比无差别(收缩压: WMD = 1.73 mmHg, 95%CI: -5.12-8.57, $P = 0.620$, $I^2 = 80\%$, Random; 舒张压: WMD = -0.24 mmHg, 95%CI: -5.11-4.64, $P = 0.920$, $I^2 = 73\%$, Random effect; 图2H, I).

2.6 不良反应 6项研究对两组患者总体不良反应的发生情况进行了评价, 主要包括口渴、口干等, 结果显示: 托伐普坦组不良反应发生情况与安慰剂组相比无统计学意义(RR = 1.43, 95%CI: 0.73-2.80, $P = 0.300$, $I^2 = 89\%$, Random effect, 图2J).

3 讨论

本系统评价总结了国内外关于托伐普坦在肝硬化并低钠血症和肝性水肿的有效性和安全性. 发现托伐普坦可以短期内提升血清钠浓度, 增加24 h尿量, 降低体质量和腹围, 对长期效果以及生存率的影响仍需进一步明确, 建议对于肝硬化并低钠血症和肝性水肿患者, 托伐普坦可短期应用于对症支持治疗和改善生活质量.

低钠血症作为肝硬化并肝性水肿患者最常见之并发症, 已被证实和低生存率以及肝移植预后相关^[13,14], 也有学者认为应该把低钠血症增加为新的终末期肝病模型独立预测因子^[15,16], 因此合理纠正低钠血症愈显至关重要. 本研究分析发现托伐普坦短期内可以显著提升血清钠浓度, 尤其在重度低钠血症患者中, 其提升能力与托伐普坦剂量呈正相关^[10]. 结合其机制, 可选择性的拮抗肾脏集合管主细胞V2受体, 水通道蛋白从内膜脱落并且表达降低, 对水的重吸收减少, 形成低渗利尿, 降低血容量的同时使血清钠浓度得到回升^[17]. 由于本研究纳入的研究疗程为7-37 d, 关于托伐普坦在提升血清钠浓度的长期效果上, 仍需大量RCT进一步明确. 托伐普坦在利尿效果上, 对所纳入研究的患者分析后发现, 可以增加24 h尿量, 且对于重度低钠血症患者更明显. 这种作用可能改善利尿剂低反应性, 降低利尿剂相关不良反应以及腹腔穿刺术的需要, 可对顽固性腹水也能实现有效控制^[18]. 肝硬化失代偿期多出现肝性水肿, 主要表现为腹水、胸水以及下肢水肿, 临床症状包括肿胀感、胃纳差、卧位压迫感以及呼吸困难, 严重影响患者的生活质量^[19]. 本研究分析显示, 托伐普坦能够在利尿的基础上, 减轻体质量并减少腹围, 缓解临床症状, 从而改善其生活质量^[11]. 通常认为, 尿量增加通常易引起电解质紊乱、肾脏以及循环的病理生理改变. 本研究通过对血清钾浓度、血清肌酐、心率以及血压在托伐普坦与安慰剂研究前后变化的分析显示, 托伐普坦并不影响上述结局指标的改变. 虽然目前纳入分析的研究数以及患者例数有限, 但是仍能发现托伐普坦可以高度选择性拮抗V2受体, 促进不含电解质的游离水排泄, 有效改善循环血容量^[17].

尽管托伐普坦短期应用在临床各个方面效果显著, 但是, 结合本研究纳入研究的特点, 并未对生存率的改善给出足够数据, 仅有一项

研究^[12]报道了托伐普坦与安慰剂各组的死亡例数, 并且指出并无明显临床意义. 在不良反应方面, 考虑肝硬化失代偿期本身非药物相关性并发症, 如食管静脉曲张破裂出血、肝肾综合征、肝性脑病等, 以及药物相关主要表现为口渴、口干等, 纳入的各研究对不良反应报告方式不一, 通过对总发生例数的分析显示, 托伐普坦与安慰剂相比并未发现明显差异. 近期英国药监机构的消息^[20]警示托伐普坦有导致血清钠升高过快及严重神经系统不良事件(渗透性脱髓鞘综合征)的风险. 在所纳入的研究^[12]中有一项出现过血清钠浓度纠正过度, 但并未引起严重神经系统不良事件, 也无研究显示血清钠纠正过度与托伐普坦剂量的相关性. 因此, 托伐普坦的临床应用建议从小剂量开始并连续监测血清钠浓度以避免这种不良反应的发生. 另有研究^[21,22]显示托伐普坦可以增加胃肠道出血的几率, 可能与托伐普坦可以消耗维生素K依赖的凝血因子以及抑制血小板的聚集有关, 提示临床应用时应监测血常规、血凝变化并适量补充维生素K.

由于托伐普坦上市时间较短且价格昂贵, 限制其广泛临床应用, 因此本研究纳入的研究数量尚有限, 且存在部分研究随机盲法方法不明确、相关偏倚风险高等不足, 期待更多高质量、多中心、大样本的随机双盲对照临床试验, 以更好的评估托伐普坦的适应证、用法、疗程、长期效益、经济效益以及远期不良反应等, 为临床应用提供更加可靠的循证医学证据.

总之, 托伐普坦能够在短期内提升肝硬化并低钠血症和肝性水肿患者血清钠浓度, 增加尿量, 减轻肝性水肿, 且不增加不良反应, 但其长期疗效以及对生存率的影响仍需进一步明确, 建议在使用时从小剂量开始并监测相关临床指标. 托伐普坦可为肝硬化并低钠血症和肝性水肿的治疗提供新选择.

4 参考文献

- 1 Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell L, Guido M, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Theise ND, Thung SN, Tsui WM, van Leeuwen DJ. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 5-9 [PMID: 22180471 DOI: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP]
- 2 徐晓光, 蔡洪培. 肝硬化低钠血症研究进展. *中华消化杂志* 2002; 22: 560-561
- 3 王贵强, 刘卫平. 肝硬化腹水的诊断与治疗进展. *中*

- 国实用内科杂志2006; 26: 1733-1736
- 4 Shoaf SE, Wang Z, Bricmont P, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of tolvaptan, a nonpeptide AVP antagonist, during ascending single-dose studies in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1498-1507 [PMID: 17925589 DOI: 10.1177/0091270007307877]
- 5 刘映川, 何莉, 赵鹏程, 陈维永. 托伐普坦治疗肝硬化伴稀释性低钠血症患者的临床观察. 医学信息 2014; 27: 126-127
- 6 唐飞, 吕洪敏, 向慧玲. 托伐普坦片治疗肝硬化腹水低钠血症的疗效及安全性观察. 吉林医学 2014; 35: 1130-1131
- 7 孙磊. 托伐普坦对肝硬化腹水并发低钠血症的疗效观察. 大连: 大连医科大学, 2013
- 8 阙晓, 崔蕾, 潘家超, 王蓉, 郑邵敏, 张海涛, 彭敏. 托伐普坦治疗肝硬化失代偿期患者稀释性低钠血症. 中华传染病杂志 2013; 31: 658-662
- 9 陈武. 托伐普坦治疗肝硬化重度低钠血症70例疗效观察. 健康必读(中旬刊) 2013; 12: 326
- 10 Okita K, Kawazoe S, Hasebe C, Kajimura K, Kaneko A, Okada M, Sakaida I. Dose-finding trial of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44: 83-91 [PMID: 23530991 DOI: 10.1111/hepr.12099]
- 11 Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, Saito T, Okuse C, Takaguchi K, Okada M, Okita K. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44: 73-82 [PMID: 23551935 DOI: 10.1111/hepr.12098]
- 12 Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, Czerwiec F, Ouyang J, Guevara M, Afdhal NH. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56: 571-578 [PMID: 22027579 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.020]
- 13 Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-1026 [PMID: 18768945 DOI: 10.1056/NEJMoa0801209]
- 14 Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A, García-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130: 1135-1143 [PMID: 16618408]
- 15 Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, García-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56: 1283-1290 [PMID: 17452425 DOI: 10.1136/gut.2006.102764]
- 16 Iacob S, Gheorghe L, Iacob R, Gheorghe C, Hrehoreț D, Popescu I. MELD exceptions and new predictive score of death on long waiting lists for liver transplantation. *Chirurgia (Bucur)* 2009; 104: 267-273 [PMID: 19601457]
- 17 Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371: 1624-1632 [PMID: 18468546 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60695-9]
- 18 Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176 [PMID: 8550036 DOI: 10.1053/jhep.1996.v23.ajhep0230164]
- 19 Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, Pavesi M, Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol* 2012; 57: 1199-1206 [PMID: 22824819 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.020]
- 20 Medicines and healthcare products regulatory agency. Drug Safety Update.Tolvaptan (Samsca): over-rapid increase in serum and risk of serious neurological events. 2012; April 20. Available from: www.gov.uk/drug-safety-update/tolvaptan-samsca-over-rapid-increase-in-serum-sodium-risking-serious-neurological-events
- 21 Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-712 [PMID: 20185637 DOI: 10.1681/ASN.2009080857]
- 22 FDA. Accessed February 7, 2012. Available from: www.fda.gov/Drugs/default

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

